

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 62258320 A

(43) Date of publication of application: 10.11.87

(51) Int. Cl

A61K 31/44

A61K 9/28

(21) Application number: 62108762

(22) Date of filing: 20.04.87

(30) Priority: 20.04.86 GB 86 8610572

(71) Applicant: YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD

(72) Inventor: KUTSUTO INGUMARU
REYO OBUKUREEN
OKE GUNNARU
PIIRUBURANTO
YASUMURA MITSURU
MORIGAKI SATOSHI
ODA MINORU
OISHI NAOHIRO

(54) NOVEL PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR
ORAL ADMINISTRATION

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a pharmaceutical preparation containing omeprazole for oral administration and effective in influencing the secretion of gastric acid in use and protecting the gastric and intestinal cells.

CONSTITUTION: The objective pharmaceutical preparation for oral administration can be produced by using a core containing omeprazole as an active component in combination with an alkali-reactive compound or containing an alkali salt of omeprazole and

optionally an alkali-reactive compound and coating the core with one or more inert intermediate coating layers. The intermediate coating layer is composed of (A) a tablet excipient soluble or quickly decomposable in water or a water-soluble film-forming polymeric compound (e.g. polyethylene glycol) and optionally (B) a pH-buffering alkaline compound (e.g. magnesium oxide) and is positioned between the alkali-reactive core and an enteric outer layer. The omeprazole is administered at a dose of 1W400mg/day in 1 W several separated doses.

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japic

⑧公開特許公報(A)

昭62-258320

⑨Int.Cl.¹
A 61 K 31/44
S/28

識別記号

序内整理番号
7252-4C
6742-4C

⑩公開 昭和62年(1987)11月10日

審査請求 有 発明の数 2 (全14頁)

⑪発明の名称 内服用新規医薬製剤

⑫特願 昭62-108762

⑬出願 昭62(1987)4月30日

優先権主張 ⑭1986年4月30日イギリス(G B)⑮8610572

⑯発明者 クット イングマル
レヨーヴグレーンスウェーデン国、エスー435 00 ミヨルンリュウケ、ヴ
イオリンベーゲン 2 デー⑯発明者 オーケ グンナル ビ
ールプランツスウェーデン国、エスー434 00 クングスバツカ、スネ
ードロツベベーゲン 6

⑯発明者 安 村 满

西宮市松園町5丁目37

⑯発明者 森 堀 聰

兵庫県多可郡八千代町中野簡275-84

⑯出願人 吉富製薬株式会社

大阪市東区平野町3丁目35番地

⑯出願人 藤沢薬品工業株式会社

大阪市東区道修町4丁目3番地

⑯代理人 弁理士 高島 一

最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称

内服用新規医薬製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 活性成分としてオメプラゾールを含有する経口医薬製剤において、オメプラゾールとアルカリ反応化合物とを含むか、またはオメプラゾールのアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物とを含む核部分、および核部分の上に、1層以上の不透性中間被覆層とから構成されており、前記中間被覆層は、水溶性ないし水で急速に分解する緩衝剤、または重合体で水溶性のフィルム形成化合物と、任意にpH緩衝性アルカリ化合物とからなり、かつアルカリ反応性核部分と接着皮膜である外層との間にあることを特徴とする、経口医薬製剤。

(2) 前記中間被覆層が1層以上の酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質 $(Al_{2}O_{3} \cdot 5MgO \cdot C_{60} \cdot 12H_{2}O)$ または $MgO \cdot Al_{2}O_{3} \cdot 2SiO_{2} \cdot 8H_{2}O$ （但し、式中の n は2未満の非整数である）

からなることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の製剤。

(3) 前記中間被覆層が2層以上からなることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の製剤。

(4) 前記中間被覆層がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンからなることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の製剤。

(5) 前記アルカリ核部分がオメプラゾールと、オメプラゾールの微小開口を1~1.2の割合とするpH緩衝性アルカリ化合物からなることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の製剤。

(6) 前記アルカリ化合物が1種以上の、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸、磷酸またはグエン酸の各アルミニウム塩、カルシウム塩、オトロリウム塩またはカリウム塩、複合アルミニウム/マグネシウム化合物 $(Al_{2}O_{3} \cdot 6MgO \cdot C_{60} \cdot 12H_{2}O)$ または $MgO \cdot Al_{2}O_{3} \cdot 2SiO_{2} \cdot 8H_{2}O$ （但し、 n は2未満の非整数）からなることを特徴とする特許請求

成の範囲第6項記載の製剤。

36. 前記アルカリ核部分がオメプラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩またはアンモニウム塩のようなアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第6項記載の製剤。

37. 前記アルカリ核部分が不活性アルカリ化合物と混合されたオメプラゾールのアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第6項記載の製剤。

38. 前記緩溶皮膜がヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタクリル酸/メタクリル酸メチルエスチル共重合体またはポリビニルアセテートフタレートからなり、任意に可溶剤を含むことを特徴とする特許請求の範囲第6項記載の製剤。

39. オメプラゾールを含む最終投薬形の水分量がしる量を超過しないことを特徴とする特許請求の範囲第6項記載の製剤。

40. オメプラゾールに1種以上のアルカリ反応

化合物を混合した核部分またはオメプラゾールのアルカリ塩に任意に1種以上のアルカリ反応化合物を混合した核部分を、1層以上の不活性中間被覆層で被覆し、その後、該中間被覆層を有する核部分をさらに緩溶皮膜で被覆することからなる、オメプラゾールを含有する経口医薬成形物を調製する方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は経口投与用のオメプラゾールを含有する新規安定な医薬剤、かかる製剤の製造方法ならびにその使用時、胃酸の分泌に影響を与える、胃膜細胞保護効果を与える方法に関する。

(従来技術)

たとえば EP-A1 0 005 129 からは、オメプラゾール、すなわち3-メトキシ-1-(4-(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ヒドロキシル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンズimidゾールは胃酸分泌の強力な抑制剤であることが知られている。オメプラゾールは胃液の分泌に対して強力な抑制

作用を示し (Lancet, Nov. 27, 1982, p.1223 ~ 1224)。胃、十二指腸潰瘍の治療に使用することができる。しかしながら、オメプラゾールは酸反応性核や中性核で分解/変換を受ける。より小さいpH値の水溶液でのオメプラゾールの半減期は10分より短い。また中性のpH値では分解は急速に進み、例えばpH=7ではオメプラゾールの半減期は約1.4時間であるのに対し、高pH値では溶液中の安定度はずっと良い (Pilbrait, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20(suppl. 108) p.113-120)。安定度の側面は緩溶性である。オメプラゾールの分解は酸性反応化合物によって接触され、アルカリ性反応化合物との複合物で安定化される。オメプラゾールの安定度は溶媒や有機溶媒によっても影響される。

オメプラゾールの安定性についていわれていることからは、小腸に分解せずに到達するためにはオメプラゾールの経口投薬形は酸性、反応性の胃液との接触から保護しなければならないことは明らかである。

ヒトの薬学研究において、オメプラゾールの製剤投薬形からの解離速度はオメプラゾールの一般緩溶性への吸収速度に影響しうることが分かった (Pilbrait, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20(suppl. 108) p.113-120)。充分生体で有効なオメプラゾールの投薬形は胃腸管の中央に近い部分で急速に活性薬品を解離しなければならない。

オメプラゾールを酸性の胃液との接触から防ぐようなオメプラゾールの製剤投薬形を得るために核部分は緩溶皮膜で被覆されなければならない。従来の緩溶皮膜は、しかしながら、酸性化合物で作られている。もしそのような従来の緩溶皮膜で被われるならば、オメプラゾールはそれとの直接、間接の接触によって急速に分解し、その結果その製剤はひどく変色し、時間の経過とともにオメプラゾール含量を失う。

貯藏安定性を向上させるためには、オメプラゾールを含む核部分はアルカリ反応成分をも含まなければならない。そのようなアルカリ性核部分が

成る量の従来の緩溶皮膜用ポリマー。たとえばセルロースアセテートフタレート—それはその皮膜と核に含まれる活性医薬品との小腸の中央部での溶解を可能にするが—で緩溶皮膜を施されるとき、それは胃液、水を緩溶皮膜を通して核部分内にある程度拡散させることもでき。その間、その投薬形は小腸に注がれる迄は胃の中に存在する。胃液の拡散水は緩溶皮膜層の極めて近くで核部分を溶解し、そこで被覆投薬形の内部でアルカリ溶液を形成する。このアルカリ溶液は緩溶皮膜と干渉し、最終的にはそれを溶解する。

オメプラゾールの緩溶皮膜を施した投薬形は上に引用した *Scand. J. Gastroenterology*, 1985; 20(suppl.) 113-120頁にPilbrentとCederbergによって報告された。この文献は従来の緩溶皮膜を施した投薬形を述べており、それが臨床研究には受容できる肝臓安定性を持つと述べている。この投薬形の安定性は市販される製剤の投薬形に要求される長時間効果の間には不充分であることが後に分かって分かった。

ない。というのはセルロースアセテートフタレート(CSF)のような物質とオメプラゾールとの直接接触がオメプラゾールの分解と変色を惹き起こすからである。

DE-82 23-36 218 は1種以上の従来の緩溶皮膜ポリマーと1種以上の不溶性セルロース導導体との混合物からなる透析膜を製造する方法を記載する。この様な膜は胃液中でオメプラゾールを適切に保護しない。

DE-81 1 204 363 は3層被覆方法を説明する。第1層は胃液で溶解するが、腸液では不溶性である。第2層はpHに係わりなく水溶性であり、第3層は緩溶皮膜である。DE-81 1 617 515 に記載された製剤法のみならず、この製剤法もまた胃液中では溶けないが腸液中ではゆっくり溶ける投薬形をもたらす。このような製剤法はオメプラゾールには用いることができます。この場合、小腸での医薬品の急速な溶解が必要とされる。

DE-81 12-04 363 は回腸での医薬品の溶解を達成するために3層を被覆することを述べているが、

もしオメプラゾールを従来通りに製剤するならば、特に耐酸性の点で、安定性は満足できないものである。その不都合をできるだけ少なくするためには特殊な防酸包装が採用された。しかしながらこれは今日の医薬品流通システムではその問題点に対する満足すべき解決を何らもたらさないのみならず、コストの増大に導く。この様な事情から、安定性の良いオメプラゾールの新規な緩溶製剤の開発が要請されていた。

DE-AI 3 046 553 には投薬形に被覆する方法が記載されている。最初、投薬形は微結晶性セルロースを含む水不溶性層で、次いで結晶で活性医薬を解離する投薬形を達成するために第2緩溶皮膜で、被覆される。この製剤方法では、オメプラゾールが小腸で所要の解離を行わないであろう。

DE-A 2 540 370 は緩溶皮膜を施した経口投薬形を記載しているが、それによれば、緩溶皮膜は水不溶性“ワックス”層の第2および／または第1コーティングと組み合わせられている。この調製方法はオメプラゾールを含む核部分には適用でき

このような目的は本発明の範囲外である。

DE-AI 485 676 は活性医薬および泡起系、たとえば炭酸塩および／または重炭酸塩と医薬上受容される酸との組合せ、を含む核に緩溶皮膜を施すことにより小腸内で泡立つような製剤を得る方法を述べている。この製剤はオメプラゾールを含む医薬品投薬形には採用することができない。というのは核の中のオメプラゾールと接する酸の存在がオメプラゾールの分解をもたらすことになるからである。

WO/85/03436 は一定のpHと一定の拡散速度を保持するために、たとえば磷酸二水素ナトリウムのような緩衝剤成分を混合した活性医薬を含む核部分が、拡散を制御する第1コーティングで被覆された医薬製剤を記載する。この製剤は小腸での迅速な解離が望ましい場合、オメプラゾールに採用できない。緩溶皮膜を核部分に直接適用することはまた、オメプラゾールを含むそのような投薬形の肝臓安定性に悪影響を与える。

(発明が解決しようとする問題点)

このようにオメプラゾール製剤の安定性は充分なものではなく、また耐酸性に乏しいため、従来は特殊な防湿包装が施されていたが、この様な方法は現実の医薬の流通状態を考えると必ずしも万全なものとは言い難く、かつ特殊な防湿包装の使用は経済上不利である。従って、安定性のよいオメプラゾール緩溶性製剤の開発が必要であった。

本発明の目的は懸濁体中で耐溶解性であり、中性からアルカリ性媒体中で迅速に溶解し、長期貯蔵中安定性の良い、緩溶皮膜を施したオメプラゾールの投薬形を提供することである。

(問題点を解決するための手段)

本発明の新規投薬形は次のような特徴を有する。即ちオメプラゾールをアルカリ化合物と混合し、またはオメプラゾールのアルカリ塩を任意にアルカリ化合物と混合したものからなる核部分を2以上の層（特に、2または3層）で被覆し、その場合第1層／複数の第1層は水溶性であるか、水で急速に分解し、許容性かまたは不溶性の医薬上受容できる物質から成っている。この第1層はアル

カリ性核部分を緩溶皮膜である外層から分離する。最後の緩溶皮膜を施された投薬形は、長期貯蔵中その投薬形の良好な安定性を得るために適当な方法で処理されて、水分を極く低レベルに減らしている。

核部分

最終混合物における好ましい濃度のオメプラゾールを得るために、オメプラゾールは不活性の、好ましくは水溶性の、慣用の医薬成分と、そしてアルカリ反応性または不溶性の、医薬上受容される物質（それは水が混合物の粒子に吸着されるかまたは少量の水が混合物に添加されるとき、各オメプラゾール粒子の周りに $n \times 10^{-3}$ 以上、好ましくは $n = 6$ 以上の「局所的pH (micro-pH)」を作り出す）と混合される。このような物質は磷酸、炭酸、クエン酸または弱い無機酸または有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩；制酸剤に普通使用される物質、たとえば水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等；酸化マグネシ

ウムまたは複合物質、たとえば $81:0:68:0:CO_2:128:0$ ($81:0:68:0:CO_2:48:0$)、 $MgO:81:0:25:0:68:0$ （但し、 n は2未満の非整数）または類似化合物；有機pH緩衝剤、たとえばトリヒドロキシアルミノメタンまたは他の類似の医薬上受容されるpH緩衝剤の中から選ぶことができるが、これらに限定されるものではない。粉末混合物の安定な高pH層はオメプラゾールのアルカリ反応性層、たとえばオメプラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等を用いることにより達成することができるが、これら物質はたとえば EP-A2-124 495に、単独または既述のように慣用の緩衝剤との組み合わせの形で記載されている。

粉末混合物は次いで慣用の製薬工程で小様、例えばペレット、錠剤、軟または硬ゼラチンカプセルに調製される。ペレット、錠剤、ゼラチンカプセルは次の加工のための核部分として使用される。
分離層

オメプラゾールを含有するアルカリ反応性核部

分は遊離のカルボキシル基を含む緩溶皮膜ポリマーから分離しなければならない、そのポリマーはさもないと被覆工程中または貯蔵中にオメプラゾールの分解／変色を引き起こすからである。次に分離層と称する中間被覆層はまたpH緩衝剤の作用をするが、その中で、外側からアルカリ核部分から放出する水素イオンは、そのアルカリ核部分から被覆された物質の表面へ放出する水素イオンと反応することができる。分離層のpH緩衝性はさらにその層に、通常の制酸剤の調製に使用される化合物群、たとえば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、炭酸アルミニウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム；アルミニウム／マグネシウム複合物質、たとえば $81:0:68:0:CO_2:128:0$ ($81:0:68:0:CO_2:48:0$)、 $MgO:81:0:25:0:68:0$ （ n は前記と同意義）または類似化合物；あるいは他の医薬上受容されるpH緩衝剤、たとえば磷酸、クエン酸または他の適当な弱無機または有機酸のナトリ

ウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩から選ばれた物質を導入することにより強化することができる。

分離層は1以上の水溶性不活性層からなり、任意にpH緩衝性化合物を含んでいる。

分離層は核部分一ペリットまたは統剤一に対し、慣用のコーティング方法により、適当なコーティング用パンかまたはコーティング溶媒として水および/または慣用の有機溶媒を使用した流動床装置において適用することができる。分離層用物質は製薬上受容される水溶性の不活性化合物またはフィルムコーティングの適用に使用されるポリマー。たとえば、ポリエチレングリコール、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアキテート等の中から選ばれる。分離層の厚さは2mm以上であり、小球ペレットの場合、好ましくは4mm以上、統剤の場合、好ましくは10mm以上である。

は、たとえば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルスチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、ノタクリル酸/メタクリル酸メチルエチル共聚合体、たとえば商品名 Eudragit[®] L 12.5 または Eudragit[®] L 100 (BASF Pharma) として知られる化合物、または緩溶皮膜として使用される類似化合物が使用される。緩溶皮膜はまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえば商品名 Aquateric[®] (P&G Corporation)、Eudragit[®] L 100-55 (BASF Pharma)、Coating CE 5142 (BASF) を使用して適用することができる。緩溶皮膜は任意に、製薬上受容される可溶剤、たとえばセタノール、トリアセチン、タウシ酸エチル等、たとえば商品名 Cetoflex[®] (Pfizer) として知られるもの、フタル酸エチル、コハク酸ジエチル、または類似の可溶剤を含むことができる。可溶剤の量は通常各緩溶皮膜ポリマーに応じて最適な量にすることができ、通常は緩溶皮膜ポリマーの1～10%の範囲である。タルク、着

色以上である。

統剤の場合、コーティングを適用するための他の方法は乾燥コーティング技術によって行うことができる。最初、オメブラゾールを含む統剤は崩壊したように、圧縮される。この統剤の周囲に適当な統剤成形機を用いて1層が圧縮される。外側の分離層は製薬上受容される水溶性か水で急速に分解する統剤の試形剤から成っている。分離層は1mm以上の厚さを有する。通常の可溶剤、着色剤、色素、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤もまた分離層に含有させることができる。

ゼラチンカプセルの場合、ゼラチンカプセルは自身分離層としての作用をする。

緩溶皮膜層

緩溶皮膜層は慣用のコーティング技術、たとえばパンコーティングまたはポリマーの水および/または適当な有機溶媒の溶媒を用いるが、前記ポリマーのラテックスサスペンションを用いた流動床コーティングによって、前記半時被覆を施された核部分に適用される。緩溶皮膜ポリマーとして

色剤、色素などの分散剤もまた緩溶皮膜層に含めることができる。

かくして、本発明による特別な製剤はオメブラゾールとアルカリ反応化合物を含む核部分あるいはオメブラゾールのアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物を含む核部分からなる。アルカリ核部分および/または活性成分(オメブラゾール)のアルカリ塩はオメブラゾールの安定性を高める。水に懸濁された核部分は緩溶皮膜に使用されるポリマーが丁度溶解する溶液のpHより高いpHを持つ溶液または懸濁液を形成する。核部分は、任意に緩溶皮膜からアルカリ核部分を分離するpH緩衝物質を含む、不活性水溶性のまたは水で急速に分解するコーティングで被覆される。この分離層がないと、胃液に対する抵抗性があまりにも短くなりそして/または投薬形の貯蔵安定性が極端に短くなる。中間被覆された投薬形は最終的にその投薬形を被覆媒体に不溶性にするが、中性からアルカリ性の媒体。たとえば小球の中心部分(溶解が求められる場所)に存在する液体では急速に分解/溶

新之名，猶復之猶不復舊也。

卷之三

最終投薬形は腸溶皮膜を施された錠剤またはカプセルのいずれでもよく、あるいは腸溶皮膜ペレットの場合、ゼラチンカプセルまたはサックет(Sachets)に分散されたペレット、または錠剤に調製されたペレットでもよい。オメプラゾールを含む最終投薬形(腸溶皮膜錠剤、カプセルまたはペレット)中の水分量は低く、好ましくは1.5質量%以下に保つことが、貯蔵中長期安定性にとって不可欠である。従って、腸溶皮膜ペレットで充填されたゼラチンカプセルを含む最終包装は乾燥剤も含んでいるが、それはカプセル内に充填された腸溶皮膜ペレット中の水分量が1.5質量%を超えないレベルに、ゼラチン殻の水分を減らす。

経口投薬形の製造方法は本発明の他の側面である。核部分の形成後、核部分は最初に分離溶で、次いで隔離波溶で被覆される。コーティングは上述のように行なわれる。

び／または胃腸細胞保護効果を与える点において特に有利である。それは1日当たり1回から数回投与される。活性物質の代表的な1日当たり投与量は色々であり、種々の要因たとえば患者の個別の要求、投与方法、疾患などによる。一般に、1日当たり投与量はオメアラゾール1～4.0 gの範囲である。新規経口投与形を用いたこの様な条件の治療方法は本発明の更に他の効能をなすものである。

卷之三

本発明は以下の実施例で詳細に説明する。

宋史卷八

色々なマグネシウム化合物の効果を総合皮膜緩和剤の形で評価した。緩和剤部分は最初第1表に掲げた配合处方に従って公知の技術により作り、次いで第2表に示す分離膜と総合皮膜緩和剤を適用した。

卷之三

卷之三

第三章 漢語語音學研究（續）

被檢藥	I	II	III	IV
分離層 (內側) :				
七氟烷	-	2.0	2.0	2.0
水酸化七氟烷	-	-	0.3	-
合成七氟烷	-	-	-	0.3
分離層 (外側) :				
七氟烷	-	2.0	2.0	2.0
隔離皮膜層 :				
七氟烷	7.0	7.0	7.0	7.0
884782-8	0.5	0.5	0.5	0.5

かくして得られた銅剤をそのままオープンで所定促進条件、即ち 40°C 、7.5% 相対湿度で貯蔵して、外観の経時変化を観察した。このような条件下での 6 ヶ月の貯蔵は常温での 3 年間の貯蔵に

相当する。この事はもし医薬品が上記条件で約1週間以上のままであるならば、実地の使用にとっくに充分な高安定性が確保されうることを意味する。

その結果は第3表に併せて示す。図表から明らかなるように、マグネシウム化合物が内蔵分離層に含まれると多様な安定化効果が達成される。

(以下省略)

第3表 安定化効果 (製剤の外観)

皮膜層／休部分	1	2	3	4	5	6	7
I ① 開始時 60℃: 7日後 40℃: 75%相対湿度: 7日後	C	A	A	A	A	A	A
	B	D	C	C	C	C	D
	E	E	B	B	B	B	E
II ② 開始時 60℃: 7日後 40℃: 75%相対湿度: 7日後	A	A	A	A	A	A	A
	B	B	A	A	A	A	C
	D	D	A	A	A	A	D
III ③ 開始時 60℃: 7日後 40℃: 75%相対湿度: 15日後	A	A	A	A	A	A	A
	B	B	A	A	A	A	A
	D	D	A	A	A	A	A
IV ④ 開始時 60℃: 15日後 40℃: 75%相対湿度: 15日後	A	A	A	A	A	A	A
	B	B	A	A	A	A	A
	D	D	A	A	A	A	A
V ⑤ 開始時 60℃: 30日後 40℃: 75%相対湿度: 15日後	A	A	A	A	A	A	A
	B	B	A	A	A	A	A
	D	D	A	A	A	A	A
VI ⑥ 開始時 60℃: 45日後 40℃: 75%相対湿度: 15日後	A	A	A	A	A	A	A
	B	B	A	A	A	A	A
	D	D	A	A	A	A	A

表中: A: 白色、B: 黄色、C: 淡褐色、D: 深褐色、E: 黑色、F: 深褐色。

上の表でA(白色)と評価された試料はすべて、割れた表面でも変色を示さなかった。B(黄色がかった白色)と評価された試料は外観の変化を殆ど示さなかったが、割れた表面では変色が少し見られた。

第4表は実施例1(第1方策)によるオメプラゾール製剤に関する安定度試験の結果を示す。この製剤は液滴で、表示した時間、密閉ガラス瓶中で放置した。これは明らかに著しく高い安定度を有する製剤が得られたことを実証する。

第4表 液滴皮膜オメプラゾール製剤の安定性
(第1方策)の結果

貯蔵時間	外観	オメプラゾール含量(%)
貯蔵開始時	白色	100.0
室温で1年	白色	99.9
室温で2年	白色	100.0

実施例2

半簡被覆層なしのペレット

I マンニトール粉末	16 150 g
無水 lactose	800 g
代々ヨキシプロビルセルロース	600 g
糖精セルロース	400 g
II オメプラゾール	2 600 g
ラウリル硫酸ナトリウム	50 g
磷酸水素二ナトリウム	20 g
蒸溜水	4 400 g

乾燥成分(I)をミキサーで半簡被覆層なしのオメプラゾールを含む液化化液体(II)を添加し、得られた塊を適当な粒度に粉砕混合した。液化した塊を押出機でプレスし、ペレットに成形化した。ペレットを乾燥し、適当な粒径範囲に分離した。

半簡被覆ペレット

半簡被覆層なしのオメプラゾール	
ペレット	5 000 g
III ヨキシプロビルセルロース	240 g

ト蒸溜水 4,800 g
ポリマー溶液 (V) を中間被覆層なしのペレット上に流動床装置でスプレーした。スプレーガンは流動床の上に置かれた。

膜溶皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

ポリマー溶液 (V) を流動床装置内で床の上に置いたスプレー缶で中間被覆ペレットの上にスプレーした。水分含有量もり外に乾燥後、膜溶皮膜ペレットを分粒し、硬ゼラチンカプセルに 2.25 g の量を充填したが、この量はオメプラゾール 20 mg に相当した。30 箇のカプセルを乾燥剤と共に密閉容器に詰めた。

実施例 3

本実施例では、中間被覆層として種々のポリマー、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース

調製された。

膜溶皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
セチルアルコール	5 g
アセトン	219 g
エタノール	680 g

膜溶皮膜を施したペレットは実施例 2 に記載したように調製した。

実施例 4

中間被覆層なしのペレット

アンニトール粉末	1,610 g
無水タクトース	80 g
ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
微結晶セルロース	40 g
オメプラゾール	200 g
Plasctic F68	10 g
磷酸水素二ナトリウム	24 g
蒸溜水	450 g

中間被覆層のないペレットは実施例 2 に記載し

ス。ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルビロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールを使用することができるこを示す。

中間被覆層なしのペレット

アンニトール粉末	1,620 g
無水タクトース	80 g
ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
微結晶セルロース	40 g
オメプラゾール	200 g
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0 g
磷酸水素二ナトリウム	9.3 g
蒸溜水	515 g

中間被覆層のないペレットは実施例 2 に記載の通り調製された。

中間被覆ペレット

中間被覆層なしのオメプラゾール

ペレット	500 g
セチルアルコール	20 g
エタノール	400 g

中間被覆ペレットは実施例 2 に記載した通りに

た通りに調製された。

中間被覆ペレット

中間被覆層なしのオメプラゾール	
ペレット	500 g
セチルアルコール	30 g
エタノール	450 g

中間被覆ペレットは実施例 2 に記載した通りに調製された。

膜溶皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
セチルアルコール	45 g
メチレングリコライド	371 g
エタノール	680 g

膜溶皮膜ペレットは実施例 2 に記載の通りに調製された。

実施例 5

本実施例は膜溶皮膜材料として種々のポリマーたとえば、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート)／ビニルアルコールウタレ

ート)、セビロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ボリ(メタクリル酸/メタクリル酸/チルエスチル)、ボリ(アクリル酸/メタクリル酸/チルエスチル)を使用することができるこことを示す。そのボリマーは可塑剤、たとえばボリエチレングリゴール、トリエセチン、ジメチルボリシロキサン、Citrilex(商品名)、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ジエチルワタントと共に/なしで適用することができる。

陽離皮膜ペレットもまた水をベースにしたボリマー分散液、たとえば Aquateric (商品名: FMC Corporation)、Eudragit® L 100-55 (商品名)、Coating CE 8142 (SASF) から製造できる。

中間被覆なしのペレット

1 ハタトース粉末	277 g
無水ラクトース	118 g
ヒドロキシプロピルセルロース	25 g
コロイド状シリカ	25 g
2 オメプラゾール	50 g
ラウラル硫酸ナトリウム	5 g

無水ラクトース	129 g
ヒドロキシプロピルセルロース	90 g
微結晶セルロース	60 g
3 ラウラル硫酸ナトリウム	3 g
蒸留水	650 g

製剤はオメプラゾールナトリウム塩を組合物1の他の成分と共に添加する以外は実施例2に記載した通りに調製された。

中間被覆ペレット

中間被覆なしのペレット	500 g
4 ヒドロキシプロピルセルロース	20 g
水酸化78%カルシウム/炭酸72%カルシウム	4 g
蒸留水	400 g
5 で中間被覆したペレット	500 g
4 ヒドロキシプロピルセルロース	20 g
蒸留水	400 g

2つの中間被覆層、まとめて前述したように液体被覆層で逐次的に中間被覆なしのペレットに適用された。

陽離皮膜被覆ペレット

硫酸水銀二ナトリウム	2 g
硫酸二水素ナトリウム	0.1 g
蒸留水	170 g

中間被覆なしのペレットは前記と同様にして調製した。

中間被覆ペレット

中間被覆層なしのペレットは実施例1に記載した通りに中間被覆層を施した。

陽離皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
5 Eudragit L 100	45 g
ステアリルアルコール	4.5 g
エタノール	1 330 g

陽離皮膜ペレットは上記と同様に調製した。

実施例6

オメプラゾールのナトリウム塩の場合の配合处方

中間被覆層なしのペレット

1 オメプラゾールナトリウム塩	339 g
マンニトール粉末	2 422 g

中間被覆ペレット

4 ヒドロキシプロピルセルロース	57 g
セチルアルコール	3 g
アセチン	540 g
エタノール	231 g

陽離皮膜を被覆したペレットの製造は実施例2に記載した通りに行われた。

実施例7、8

オメプラゾールのマグネシウム塩の場合の配合处方

中間被覆なしのペレット

実施例6	7 g
7	8

1 オメプラゾールナトリウム塩	223 g
マンニトール粉末	1 673 g

微結晶セルロース	100 g
水酸化マグネシウム	—

3 ラウラル硫酸ナトリウム	5 g
蒸留水	500 g

製剤はオメプラゾールマグネシウム塩を組合物

1の他の成分と共に添加する以外は実施例2に記載の通りに作られた。

空調機器ベンチ

実施例6	
	7 g
中間液濾過なしのペレット	500 g
8 リンゴ酸カリウム&メタカルボン酸	20 g
高麗水	400 g

ペレットは実施例2に記載した通りに調製された。

経済皮膚炎ベシット

実施測定	
	7. 8
中間試験 ベレット	500 g
レトロシグナルスヌーフル-328レット	57 g
セチルアルコール	3 g
アセト酸	540 g
エタノール	231 g

脛滑皮膜ベレットは実施例 2 に記載した通りに
調製された。

成形機で 8 mm パンチを用いて錠剤とした。錠剤の重量は 1.0 ± 0.05 mg であった。

空調装置システム

オメブラグールを含む錠剤に、穿孔コーティングガバシ装置を用いて水溶液から約1.0重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースで中間被覆コートィングをした。

オメガラザールナトリウム塩を含む錠剤に乾燥コーティング技術を用いて中間被覆層をコーティングした。次の成分を含む錠剤粗粒:

無水ウクトース	4,000 g
ポリビニルビロリドン(PVP)	180 g
エタノール 95 %	420 g
スチアリン酸マグネシウム	42 g

を次のようにして製剤した。ラクトースをPVPのエタノール溶液で粒状化し、乾燥した。乾燥後、ステアリン酸アグネシウムを混合した。

被膜を実施例 9 の錠剤核部分の周囲にアヌスティドライコグ[®](Anesthet Dry Ceta: 商品名) 錠剤を用いて封緘被覆した。封緘被覆された

卷之三

卷之三

第六章 部分

		実施例
		8 1.0
1 オメラズール	400g	---
83759~841991	---	426g
(83759~8400gを組合せ)		

無水ラクトース	1420g	1409g
架橋剤EVE888873	100g	100g
無水硫酸ナトリウム	15g	—
II メチルセルロース	12g	12g
蒸留水	200g	200g
257315 繊2533294	30g	30g

錠剤の錠剤重量は4.7-5.0mgであった。各錠剤はオメガラシニール&Gを含んでいた。

溶液浓度 2~3 mol/L

かくして得られた中間被覆された絨柄と同じ方法で、
ペッティング溶液を用いて過渡皮膜を被覆した。

セチルアルコール	1 598	s
メチレンクロライド	15 000	s
イソプロピルアル	15 000	s
薄留水	3 150	s

この皮膜は穿孔コーティングパン装置で適用された。錠剤 1錠につきほぼ 1錠の量のコーティング溶液を適用した。

卷之三

國學研究

これら比較例は中間被覆層が存在しない場合には、使用した緩衝層が脂溶皮膜を施したオノブライルペレットの性質に影響を与えることを示す。製品に長期貯蔵期間を得るために、大量の緩衝液層が必要である。同時に、このタイプのペレット

トは耐酸性が劣っている（上記実施例4を参照）。

中間被覆層なしのペレット

比較例A

	I	II	III
I マンニトール粉末	1 610g	1 610g	1 610g
無水ラクトース	80g	80g	80g
ヒドロキシプロピルセルロース	60g	60g	60g
微結晶セルロース	40g	40g	40g
II オメプラゾール	200g	200g	200g
Pietonic-958	10g	10g	10g
精製水素二ホウ化物	2g	2g	24g
蒸留水	450g	450g	450g

中間被覆層なしのペレットは前記実施例2に記載の通りに調製された。

錠溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	560 g
III ヒドロキシプロピルセルロース-273ペレット	45 g
セチルアルコール	5 g
メチレンクロライド	371 g
エタノール	580 g

錠溶皮膜を施したペレットは実施例2に記載したように調製した。

比較例B

この配合処方は前記実施例8と同じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

中間被覆なしのペレット

I オメプラゾールマグネシウム塩	222 g
マンニトール粉末	1 473 g
微結晶セルロース	100 g
水酸化マグネシウム	200 g
II ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
蒸留水	375 g

調剤は実施例8に記載した通りに調製された。

錠溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	560 g
III ヒドロキシプロピルセルロース-273ペレット	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

ペレットは実施例2に記載した通りに調製した。

錠溶皮膜を施したペレットは前記実施例2に記載の通り調製した。

比較例C

この配合処方は前記実施例6と同じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

中間被覆層なしのペレット

I オメプラゾールナトリウム塩	339 g
マンニトール粉末	2 422 g
無水ラクトース	120 g
ヒドロキシプロピルセルロース	90 g
微結晶セルロース	60 g
II ラウリル硫酸ナトリウム	7 g
蒸留水	630 g

調剤は実施例6に記載した通りに調製された。

錠溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	560 g
III ヒドロキシプロピルセルロース-273ペレット	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

錠溶皮膜被覆ペレットの性質

前記実施例2～8と比較例1～4による調剤について次の研究を行なった。

崩壊性

配合組成物の耐性を次のようにして調べた。配合組成物を胃液 U.S.P.（酸性なし）に3.7 gで（糊状攪拌棒）1.0 0 r/min で添加した。2時間後、組成物中の元のままで残っているオメプラゾールの量を測定した。

緩衝溶液での溶解速度

小腸での溶解速度を確かめるために、配合組成物を緩衝溶液に添加した。緩衝溶液 3.7 g、U.S.P. 溶解装置 #3（糊状攪拌棒）1.0 0 r/min、10分または30分後、溶解したオメプラゾールの量を測定した。結果は次の表に示す。

（以下省略）

第 5 表

実験番号	オメプラゾール 含有量 (% / g)	耐酸性 2 時間後元のままの オメプラゾール量 (%)	酸性 pH において10分または30分 後のオメプラゾール溶解量 (%)		
			pH 6.8	pH 6.0	pH 1.0
8.9.2	9.5	10.0	6.8	1.0	
8.9.3	9.6	9.1	6.0	1.0	
8.9.4	8.9	*	*	*	
8.9.5	9.3	7.9	7.5	3.0	
8.9.6	9.3	6.3	6.8	1.0	
8.9.7	8.7	*	*	*	
8.9.8	9.5	*	*	*	
8.9.9	9.8	*	*	*	
8.9.10	9.7	*	*	*	
8.9.11	9.4	*	*	*	
8.9.12	5.8	5.8	4.4	4.3	
8.9.13	8.1	8.1	7.5	7.5	
8.9.14	9.1	9.1	8.5	8.5	
8.9.15	8.9	8.9	8.5	8.5	
8.9.16	9.3	9.3	8.8	8.8	
8.9.17	9.2	9.2	8.8	8.8	
8.9.18	9.4	9.4	8.8	8.8	
8.9.19	8.9	8.9	8.8	8.8	
8.9.20	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.21	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.22	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.23	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.24	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.25	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.26	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.27	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.28	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.29	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.30	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.31	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.32	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.33	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.34	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.35	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.36	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.37	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.38	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.39	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.40	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.41	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.42	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.43	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.44	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.45	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.46	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.47	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.48	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.49	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.50	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.51	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.52	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.53	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.54	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.55	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.56	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.57	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.58	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.59	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.60	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.61	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.62	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.63	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.64	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.65	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.66	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.67	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.68	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.69	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.70	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.71	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.72	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.73	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.74	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.75	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.76	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.77	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.78	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.79	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.80	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.81	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.82	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.83	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.84	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.85	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.86	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.87	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.88	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.89	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.90	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.91	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.92	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.93	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.94	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.95	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.96	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.97	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.98	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.99	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.100	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.101	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.102	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.103	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.104	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.105	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.106	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.107	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.108	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.109	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.110	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.111	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.112	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.113	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.114	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.115	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.116	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.117	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.118	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.119	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.120	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.121	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.122	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.123	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.124	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.125	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.126	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.127	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.128	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.129	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.130	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.131	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.132	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.133	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.134	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.135	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.136	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.137	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.138	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.139	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.140	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.141	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.142	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.143	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.144	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.145	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.146	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.147	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.148	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.149	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.150	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.151	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.152	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.153	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.154	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.155	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.156	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.157	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.158	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.159	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.160	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.161	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.162	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.163	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.164	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.165	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.166	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.167	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.168	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.169	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.170	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.171	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.172	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.173	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.174	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.175	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.176	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.177	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.178	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.179	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.180	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.181	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.182	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.183	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.184	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.185	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.186	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.187	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.188	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.189	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.190	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.191	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.192	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.193	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.194	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.195	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.196	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.197	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.198	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.199	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.200	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.201	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.202	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.203	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.204	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.205	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.206	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.207	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.208	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.209	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.210	9.1	9.1	8.8	8.8	
8.9.211	9.1	9.1	8.8	8.8	

た点で異なる。これは実施例7と比較して、実施例8の耐酸安定性のみならず耐酸性をさらに改善する。

さらに他の比較テストは製剤中における低水分の重要性が大きいことを示す。

かくして、長期貯蔵中良好な安定性と投与後胃に滞留中良好な安定性を有するオメプラゾールの緩口投与用医薬製剤を調製するためには、その製剤は次のようにして作られる：

(a) オメプラゾールをアルカリ反応化合物と共にまたはオメプラゾールのアルカリ反応基を所望によりアルカリ反応化合物と共に複合したものを作部分中に入れる。

(b) 该部分を1層以上の不活性、水溶性か水で急速に分解する層で中間被覆するが、この層はアルカリ反応基を緩溶皮膜と分け離てる。中間被覆層は任意にpH緩衝剤化合物を含んでいてもよい。

(c) 中間被覆された核部分は、任意に可溶剤を含む緩不溶性緩溶皮膜で被覆される。

生物薬理学的研究

第 6 表

実施例2による硬ゼラチンカプセルとして、および散剤用オメプラゾールの重炭酸ナトリウム溶液での懸濁液として、オメプラゾール20mgの1回経口投薬量が与えられた後の血漿濃度 ($\mu\text{mol/l}$)。

時間 (分)	カプセル	懸濁液
1.0		0.34
2.0		0.30
3.0	0.03	0.34
4.5		0.34
6.0	0.22	0.44
9.0	0.36	0.24
12.0	0.39	0.13
15.0	0.29	
18.0	0.26	0.04
21.0	0.16	
24.0	0.05	0.01
30.0	0.02	0
36.0	0.01	
42.0	0	

実施例2による硬ゼラチンカプセルが12人の健康な若い男性ボランティアに、次の様に投与された：

実験日の前夜午後10時以降断食した後の朝にボランティアが実験室にやって来た。6時間の血液試料が取られた。実施例2によるオメプラゾールカプセル1個が130mgの水道水と共に投与された。その日のうちにさらに血液試料が取られた。

別の実験において、同じボランティアは、重炭酸ナトリウム水溶液に微粉砕オメプラゾールを懸濁した液の態で2.0mlのオメプラゾールを投与された。オメプラゾールの胃の中での分解を最小に減らすために、重炭酸ナトリウム溶液がオメプラゾール懸濁液の投与直前と、さらに薬品服用後10分間隔で4回、与えられた。オメプラゾールの血漿中の濃度は高圧液体クロマトグラフィーによって分析された(Persson, Lagersjö, Grudeyik: Scand. J. Gastroenterol., 1983, 20(Suppl. 108), 71-77)。平均血漿濃度を第6表に示す。

血漿濃度は異なる時間でピークに達するが、2つの組成物は生物的に等価である。懸濁液と比較したカプセルの平均相対バイオアベイラビリティは8.5 ± 2.3% (S.E.) であった。この比較は個々の血漿濃度対時間カーブでの統面積に基づいていた。

洗って、本発明によるカプセルを調製することによって、同量の超微粉砕活性化合物を含む緩溶液と同じバイオアベイラビリティを持った製剤を得ることができる。しかしながら、緩溶液を投与するときは、患者にはオメプラゾールの胃内での予備吸収・分解を最小にするために、腰々重炭酸ナトリウムを与えなければならないことに注意すべきである。

特許出願人：吉富製薬株式会社

特許出願人：藤沢薬品工業株式会社

代理人：弁理士 萩島一

第1頁の続き

②発明者 小田 総 中津市大字湯屋304-24
②発明者 大石 直寛 福岡県築上郡新吉富村大字垂水1342-1